

Skuteczność leczenia pierwotnej mielofibrozy inhibitorami kinazy JAK2

Efficacy of primary myelofibrosis therapy with JAK2 inhibitors

Tomasz Sacha

Katedra Hematologii, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Streszczenie

Pierwotna mielofibroza (PMF) jest jednym z nowotworów mieloproliferacyjnych (MPN) przebiegających bez chromosomu Filadelfia (Ph) charakteryzującym się objawami wynikającymi z niedokrwistości, powiększenia śledziony, objawami ogólnymi i średnim czasem przeżycia chorych wynoszącym 5–7 lat. Skuteczność konwencjonalnego, stosowanego dotychczas, leczenia jest niewielka, a możliwość zastosowania allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) — ograniczona relatywnie dużą śmiertelnością i wysokim odsetkiem powikłań. Poznanie mechanizmów molekularnych zaangażowanych w rozwój MPN i roli zaburzeń regulacji drogi JAK-STAT umożliwiło opracowanie i wdrożenie nowych, ukierunkowanych sposobów terapii. W pracy przedstawiono wyniki leczenia PMF trzema inhibitorami kinazy JAK2 (ruxolitynibem, CYT378 i SAR302503), które udokumentowano w badaniach I, II i III fazy. Wdrożenie do leczenia PMF inhibitorów JAK2 pozwala na znaczne zmniejszenie nasilenia objawów klinicznych występujących w przebiegu tej choroby oraz stwarza nadzieję na poprawę skuteczności leczenia i wydłużenie czasu przeżycia chorych.

Słowa kluczowe: mielofibroza, JAK-2, leczenie, ruxolitynib

Hematologia 2013; 4, 3:197–205

Abstract

Primary myelofibrosis (PMF) is a Philadelphia (Ph) negative myeloproliferative neoplasm (MPN) characterized by symptoms derived from anemia and splenomegaly and constitutional symptoms and associated with a median survival of 5–7 years. The efficacy of current conventional therapy of PMF is modest, and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is complicated by relatively high treatment-related mortality and morbidity. The discovery of molecular mechanisms and role of JAK-STAT pathway dysregulation involved in the pathogenesis of MPN triggered the development of novel, targeted therapies. In this publication the results of PMF therapy with ruxolitinib, CYT378 and SAR302503 — three JAK2 inhibitors documented in phase-I, II and III trials are reported. By the incorporation of JAK2 inhibitors into current PMF therapy a profound symptomatic relief, and hopefully a certain improvement of treatment efficacy and survival prolongation can be achieved.

Key words: myelofibrosis, treatment, JAK-2, ruxolitinib

Hematologia 2013; 4, 3:197–205

Adres do korespondencji: Tomasz Sacha, Katedra Hematologii, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński, ul Kopernika 17, 31–501 Kraków, tel.: 12 424 76 00, faks: 12 424 74 26, e-mail: sachatom@gmail.com

Wprowadzenie

Samoistne włóknienie szpiku, czyli pierwotna mielofibroza (PMF, *primary myelofibrosis*), należy obok czerwienicy prawdziwej (PV, *polycythemia vera*) i nadpłytkowości samoistnej (ET, *essential thrombocythemia*) do grupy nowotworów mieloproliferacyjnych (MPN, *myeloproliferative neoplasms*) przebiegających bez chromosomu Filadelfia (Ph, *Philadelphia*). Włóknienie szpiku, czyli mielofibroza (MF, *myelofibrosis*), to łańcuch zdarzeń patogenetycznych prowadzących do zwiększenia liczby włókien retikuliny w szpiku kostnym, który może powstać *de novo* z nieznanых przyczyn (PMF) lub wtórnie w przebiegu innych MPN, w tym PV (*post-PV MF*) lub ET (*post-ET MF*). W wielu badaniach klinicznych są one traktowane jako jedno schorzenie, mimo że trudno wykazać, że nie ma między nimi istotnych różnic.

Pierwotna mielofibroza jest klonalną chorobą układu krwiotwórczego przebiegającą z proliferacją nietypowych megakariocytów, czemu w chwili rozpoznania zwykle towarzyszy MF. Charakteryzuje się postępującą mobilizacją CD34+ komórek progenitorowych hemopoezy i rozwojem pozaszpikowych ognisk krwiotworzenia. U chorych z pełnoobjawowym PMF dochodzi do włóknienia i przemodelowania szpiku, upośledzenia krwiotworzenia oraz mobilizacji nowotworowych komórek macierzystych hemopoezy i osiedlania się ich w śledzionie i wątrobie [1]. Skutkuje to powiększeniem tych narządów, rozwojem niedokrwistości, pojawieniem się we krwi obwodowej młodych form komórek linii granulocytarnej, erytroblastów (leukoerytoblastoza) i erytrocytów w kształcie łez [2], a u niektórych pacjentów — neutropenii i małopłytkowości.

Odkrycie zaburzeń drogi przekazywania sygnału JAK-STAT i lepsze zrozumienie patogenetyki PMF przyczyniło się do opracowania nowych sposobów leczenia tej choroby obciążonej najgorszym rokowaniem spośród MPN [3–5]. Jak dotąd, szansę na trwałe wyleczenie PMF stwarza jedynie allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hemopoietic stem cell transplantation*). Jest to jednak metoda obciążona dużą śmiertelnością okołoprzeszczepową i wysokim ryzykiem powikłań, a jej zastosowanie ograniczają możliwość znalezienia zgodnego dawcy oraz fakt, że średni wiek w chwili rozpoznania PMF wynosi 65 lat i tylko nieliczni spośród chorych na PMF są odpowiednimi kandydatami do allo-HSCT [6, 7].

Stosowane do tej pory leczenie u większości pacjentów miało najczęściej charakter paliatywny

i polegało na łagodzeniu objawów klinicznych choroby. Istotna szansa na poprawę skuteczności leczenia pojawiła się w chwili wdrożenia do leczenia PMF inhibitorów kinazy JAK2. W pracy przedstawiono wyniki leczenia PMF trzema inhibitorami kinazy JAK2: ruksolitynibem, CYT378 i SAR302503. Pierwszy z nich uzyskał rejestrację w leczeniu PMF, wyniki terapii pozostałymi dwoma są już dobrze udokumentowane w badaniach I i II fazy.

Molekularne podstawy działania inhibitorów JAK2 w PMF

Uważa się, że przyczyną rozwoju PMF są somatyczne mutacje wielopotencjalnej komórki macierzystej. Mutacja zlokalizowana w domenie pseudokinazy genu *JAK2* jest wykrywana u około 60% chorych na PMF i *post-ET MF* oraz u 95% chorych na *post-PV MF* [8–10]. Polega ona na substytucji waliny fenyloalaniną w kodonie 617 genu *JAK2* (*JAK2*^{V617F}), a jej rezultatem jest stała, konstytutywna aktywacja dróg przekazywania sygnału JAK-STAT oraz PI3K/AKT/mTOR, które grają ważną rolę w regulacji proliferacji, różnicowania i przetrwania komórek krwiotwórczych oraz w reakcjach immunologicznych. Do aktywacji dróg zależnych od JAK-STAT i PI3K/AKT/mTOR dochodzi także u chorych bez wykrywalnej mutacji genu *JAK2* [11, 12] i u pacjentów z innymi wykrywanymi mutacjami genów: *MPL*, *CBL* i *LNK*. Dlatego uważa się, że mutacja genu *JAK2* nie jest pierwotnym wydarzeniem molekularnym w patogenecie PMF, a zaburzenia funkcjonowania drogi JAK-STAT i PI3K/AKT/mTOR stanowią atrakcyjny cel dla nowych leków. Ruksolitynib i CYT387 są inhibitorami kinaz JAK1 i JAK2, natomiast SAR302503 jest selektywnym inhibitorem kinazy JAK2. Wszystkie wywierają swoje działanie u chorych na PMF niezależnie od obecności mutacji genu *JAK2* [3, 13].

Objawy kliniczne i ocena ryzyka w przebiegu PMF

Wyróżnia się kilka wiodących problemów klinicznych, które decydują o przebiegu PMF i stanowią cel terapii. Nadrzędnym celem prowadzonego leczenia jest jak największe wydłużenie czasu przeżycia chorych. Wśród chorych na PMF ryzyko transformacji białaczkowej w ciągu pierwszych 10 lat choroby ocenia się na około 20% [14]. Istotnym problemem są cytopenie — ciężka niedokrwistość wymagająca częstych przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (kkcz), małopłytkowość i neutropenia, które są częściowo

Tabela 1. Skale prognostyczne dla pierwotnej mielofibrozy i mielofibrozy powstałej wskutek transformacji z czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej**Table 1.** Prognostic scores for primary myelofibrosis and post-polycythemia vera, and post-essential thrombocythemia myelofibrosis

Czynniki prognostyczne	Punktacja		
	IPSS	DIPSS	DIPSS plus
Wiek > 65 lat	1	1	1
Objawy ogólne	1	1	1
Hemoglobina < 10 g/dl	1	2	1
Leukocyty > $25 \times 10^9/l$	1	1	1
Blasty we krwi obwodowej $\geq 1\%$	1	1	1
Zależność od przetoczeń kkc	—	—	1
Niekorzystny kariotyp*	—	—	1
Płytki krwi < $100 \times 10^9/l$	—	—	1

Skala IPSS (*International Prognostic Scoring System*) jest stosowana w momencie rozpoznania, a DIPSS (*Dynamic International Prognostic Scoring System*) i DIPSS plus — w trakcie przebiegu choroby; *do niekorzystnego kariotypu zalicza się: kariotyp złożony, trisomie 8, monosomie 7/7q-, i(17q), inv(3), monosomie 5/5q-, 12p-, rearanżację 11q23; kkc — koncentrat krwinek czerwonych

wynikiem znacznego powiększenia śledziony i hipersplenizmu. Znaczna splenomegalia często wywołuje dyskomfort w jamie brzusznej, wczesne uczucie sytości, zmianę rytmu wypróżnień, czasami dochodzi do bolesnych zawałów śledziony, nadciśnienia wrotnego, które może być przyczyną wodobrzusza i krwawień z żyłaków przełyku, a w bardzo zaawansowanych stadiach obserwuje się znaczne wychudzenie i utrudnienia w poruszaniu się. Przebieg PMF często charakteryzuje obecność ognisk krwiotworzenia pozaszpikowego (poza wątrobą i śledzioną). Mogą one wywoływać ucisk rdzenia kręgowego, nadciśnienie płucne i wysięki opłucnowe, wodobrzusze, zmiany skórne w postaci guzów i powiększenie węzłów chłonnych. Do rzadszych symptomów obserwowanych w PMF należą powikłania zatorowe i zakrzepowe, leukocytoza i nadpłytkowość, a także nawracające objawy dny moczanowej. Natomiast do często występujących należą objawy ogólne, które znacznie obniżają jakość życia chorych na PMF. Obejmują one między innymi bóle układu kostno-stawowego, wzmożoną potliwość, występującą zwłaszcza w nocy, znaczne osłabienie, zmniejszenie masy ciała i wychudzenie, stany podgorączkowe oraz świąd skóry [15].

Ocena rokowania w przebiegu PMF odgrywa istotną rolę, gdyż może stanowić wskazówkę dotyczącą możliwości dalszego leczenia tej choroby. W zaproponowanym w 2009 roku przez IWG-MRT (*International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment*) Międzynarodowym Wskaźniku Prognostycznym (IPSS, *International Prognostic Scoring System*) bierze się pod uwagę pięć czynników ryzyka przy rozpoznaniu:

wiek powyżej 65 lat, obecność objawów ogólnych, stężenie hemoglobiny poniżej 10 g/dl, leukocytozę przekraczającą $25 \times 10^9/l$, co najmniej 1% blastów we krwi obwodowej [16]. Modyfikacją tego wskaźnika jest dynamiczny IPSS (DIPSS, *Dynamic International Prognostic Scoring System*), który uwzględnia te same parametry, jednak nie tylko w chwili rozpoznania, ale także w trakcie przebiegu choroby. Zależnie od liczby czynników choroby są kwalifikowani do czterech grup ryzyka: niskiego, pośredniego-1, pośredniego-2 oraz wysokiego, różniących się istotnie czasem przeżycia. Najnowszą modyfikacją jest skala DIPSS plus, w której wzięto pod uwagę trzy dodatkowe czynniki: zapotrzebowanie na przetoczenia kkc, liczbę płytek krwi poniżej 100 G/l oraz niekorzystny kariotyp (kariotyp złożony, trisomia 8, monosomia 7/7q-, i(17q), inv(3), monosomia 5/5q-, 12p-, rearanżacja 11q23)) [17]. Szczegóły dotyczące stosowanych skal prognostycznych zestawiono w tabeli 1.

W dotychczasowych zaleceniach dotyczących sposobu leczenia zależnie od wskaźnika rokowniczego rekomendowano postępowanie ograniczone jedynie do obserwacji chorych z grupy niskiego ryzyka (tab. 2). W przypadku pacjentów z grup ryzyka wysokiego lub pośredniego-2 zaleca się rozważenie możliwości przeprowadzenia allo-HSCT lub kwalifikacji do badań klinicznych z wykorzystaniem leczenia eksperymentalnego. Leczenie pacjentów obarczonych ryzykiem pośrednim-1 może się u niektórych z nich ograniczać jedynie do obserwacji, u pozostałych zaś można stosować tak zwane leki konwencjonalne lub rozważyć kwalifikację do badań klinicznych [11].

Tabela 2. Grupy ryzyka i mediana czasu przeżycia chorych z pierwotną mielofibrozą i mielofibrozą powstałą wskutek transformacji z czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej

Table 2. Risk groups and median overall survival time for patients with primary myelofibrosis and post-polycythemia vera, and post-essential thrombocythemia myelofibrosis

Skala	Ryzyko	Mediana czasu przeżycia (miesiące)
IPSS		
0	Niskie	135
1	Pośrednie-1	95
2	Pośrednie-2	48
> 3	Wysokie	27
DIPSS		
0	Niskie	Nieosiągnięta
1–2	Pośrednie-1	168
3–4	Pośrednie-2	48
5–6	Wysokie	18
DIPSS plus		
0	Niskie	184
1	Pośrednie-1	78
2–3	Pośrednie-2	35
≥ 4	Wysokie	15,6

Skala IPSS (*International Prognostic Scoring System*) jest stosowana w momencie rozpoznania, a DIPSS (*Dynamic International Prognostic Scoring System*) i DIPSS plus — w trakcie przebiegu choroby

Wyniki leczenia PMF inhibitorami JAK2

Niedokrwistość

Według aktualnych zaleceń leczenie niedokrwistości powinno się rozpocząć, gdy stężenie hemoglobiny zmniejszy się poniżej 10 g/dl. Wśród leków obecnie stosowanych w terapii niedokrwistości wymienia się kortykosteroidy, androgeny, danazol, talidomid i lenalidomid, a także czynniki stymulujące erytropoezę, jednak według wielu autorów wykazują one niewielką skuteczność u chorych wymagających przetoczeń kkc i zwiększają ryzyko nasilenia splenomegalii [11, 18]. Istotną poprawę i zmniejszenie częstotliwości przetoczeń kkc obserwuje się w przebiegu tych terapii u 20–40% chorych, a brak badań porównawczych nie pozwala na wskazanie najbardziej skutecznego postępowania.

Odpowiedź na podawanie inhibitorów JAK2 i możliwość zmniejszenia zapotrzebowania na przetoczenia kkc jest zróżnicowana. Konsekwencją działania tych inhibitorów jest niebezpieczeństwo wywołania lub pogłębienia niedokrwistości. W przebiegu badania klinicznego II fazy

SAR302503 anemia była najczęstszym hematologicznym działaniem niepożądanym w stopniu 3.–4. według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*). W zależności od dawki leku jej częstość wynosiła 33%, 30% i 55% w grupach otrzymujących odpowiednio 300 mg, 400 mg i 500 mg badanego leku na dobę [19]. Niedokrwistość była także jednym z najczęściej raportowanych działań niepożądanych w przebiegu badań COMFORT I (porównywane ruksolitynib z placebo) i COMFORT II (porównywane ruksolitynib z najlepszą dostępną terapią [BAT, *best available therapy*]). Miała ona jednak charakter przejściowy i stała się powodem zaprzestania leczenia ruksolitynibem tylko u jednego pacjenta [20]. Liczba jednostek kkc przetoczona pacjentom leczonym ruksolitynibem w ramach badania COMFORT I była większa w pierwszych 36 miesiącach i zrównała się, a następnie pozostawała na tym samym poziomie, jak w grupie otrzymującej placebo [21].

W badaniu COMFORT II średnie stężenie hemoglobiny zmniejszało się w pierwszych 12 tygodniach terapii tym lekiem, aby potem (od 24. tygodnia) powrócić do podobnego stężenia, jak w grupie chorych otrzymujących BAT. Nie odnotowano różnic w zakresie liczby jednostek kkc przetwarzanych miesięcznie między grupą leczoną ruksolitynibem a otrzymującą BAT (odpowiednio 0,834 i 0,956 j.) [22]. Czynniki stymulujące erytropoezę, jako leczenie dodatkowe, zastosowano u 13 spośród 146 chorych przyjmujących ruksolitynib w ramach badania COMFORT II. Tolerancja i skuteczność ruksolitynibu nie uległy zmianie w tej grupie chorych. Oceniona po zastosowaniu tych czynników liczba przetwarzanych jednostek kkc nie zmieniła się u 8 pacjentów, u 3 się zwiększyła, a u 2 — zmniejszyła. Mimo takiego wyniku odsetek chorych z obniżeniem stężenia hemoglobiny w stopniu 3.–4. według WHO obniżył się w ciągu pierwszych 6 tygodni od zastosowania czynników, co sugeruje, że niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść ze skojarzonego leczenia ruksolitynibem i czynnikami stymulującymi erytropoezę [20].

Inhibitor JAK1 i JAK2 — CYT387 — jest stosowany u 166 chorych w ramach toczącego się badania I/II fazy. Obecnie dostępne dane dotyczące pierwszych 60 chorych, w przypadku których średni okres obserwacji wynosi 21,5 miesiąca, wskazują, że uniezależnienie od przetoczeń kkc uzyskało 59% chorych. Wśród 33 spośród pacjentów, którzy uprzednio często wymagali przetoczeń kkc, 70% uniezależniło się od nich na 12 tygodni, a najdłuższy okres bez przetoczenia wyniósł ponad 2 lata [23].

Splenomegalia

Obecnie stosowanym leczeniem z wyboru powiększenia śledziony wywołującego objawy kliniczne jest podawanie preparatów hydroksymocznika (HU, *hydroxyurea*) w dawce około 1500 mg/dobę. Lek ten stosuje się także w celu redukcji zwiększonej liczby krwinek białych i krwinek płytkowych. Zmniejszenie rozmiarów śledziony następuje średnio u około 40% chorych [14, 24]. U pacjentów bez odpowiedzi na HU zaleca się rozważenie podawania dożylnie kładrybiny, melfalanu lub busulfanu dostnie. Ze względu na niewielką skuteczność oraz złą tolerancję leczenie interferonem alfa (IFN α) nie jest polecane. Splenektomia w przebiegu PMF jest obciążona 5–10-procentową śmiertelnością okołoperacyjną i wystąpieniem późnych powikłań u około 50% pacjentów [14]. U chorych niekwalifikujących się do splenektomii można rozważyć napromienianie śledziony, jednak wywołane tym zabiegiem zmniejszenie rozmiarów śledziony jest krótkotrwałe (efekt leczenia utrzymuje się przez 3–6 miesięcy), a jego konsekwencją mogą być groźne dla życia cytopenie, obciążone około 10-procentową śmiertelnością.

W przebiegu badania COMFORT II oceniano wpływ ruksolitynibu na objętość śledziony mierzoną za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) lub tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*). Zmniejszenie objętości śledziony o co najmniej 35% kiedykolwiek w trakcie leczenia w stosunku do pomiaru przed jego rozpoczęciem odnotowano u 75 chorych (51,4%) przyjmujących ruksolitynib; u 6 z nich redukcja ta występowała po pierwotnej analizie danych w 48. tygodniu leczenia. Ogólnie kliniczną poprawę związaną ze zmniejszeniem objętości śledziony stwierdzono u 97,1% pacjentów (132/136). Redukcja objętości śledziony o co najmniej 35% była trwała (mediana czasu odpowiedzi jeszcze nie została osiągnięta); prawdopodobieństwo utrzymania się tego wyniku w tygodniach 48. i 84. wynosiło odpowiednio 75% (95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*], 61–84%) i 58% (95% CI, 35–76%) [25]. Średnia redukcja objętości śledziony uzyskana w 24. tygodniu leczenia ruksolitynibem w ramach badania COMFORT I wynosiła 31,6% i była stabilna — utrzymywała się do czasu analizy w 96. tygodniu. Inną interesującą obserwacją dokonaną w ramach badania COMFORT I było stwierdzenie, że ruksolitynib stwarza szansę na 35-procentową lub większą redukcję objętości śledziony niezależnie od jej pierwotnej wielkości. Odsetek chorych uzyskujących taki rezultat w grupach z długością śledziony 10 cm lub mniej,

10–20 cm i ponad 20 cm w badaniu palpacyjnym w chwili rozpoczęcia terapii był porównywalny [22].

W badaniu, w którym oceniano wpływ preparatu SAR302503 na objętość śledziony mierzoną za pomocą MRI lub CT, redukcję wynoszącą co najmniej 35% w stosunku do pomiaru przed leczeniem po zakończeniu 6 cykli terapii (po 24 tygodniach) stwierdzono u 30% (3 z 10) pacjentów w grupie otrzymującej dawkę 300 mg/dobę, u 60% (6 z 10) pacjentów otrzymujących dawkę 400 mg/dobę i u 55% (6 z 11) pacjentów z grupy leczonej dawką 500 mg/dobę. Odsetki tej odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia wynosiły odpowiednio 30%, 50% i 64% [26]. Zmniejszenie objętości śledziony obserwowano także w badaniu klinicznym pod wpływem inhibitora CYT 387. U pierwszych 60 osób, u których średni okres obserwacji wynosi 21,5 miesiąca, do co najmniej 35-procentowej redukcji objętości śledziony doszło u 48% chorych [23].

Objawy ogólne

Występowanie objawów ogólnych i kacheksji w przebiegu PMF patofizjologicznie wiąże się z nieprawidłową syntezą i wydzielaniem cytokin. Leczenie, którego efektem jest zmniejszenie rozmiarów śledziony, często prowadzi do znacznego złagodzenia lub ustąpienia objawów ogólnych. Leczenie inhibitorami JAK2 przynosi w tym zakresie bardzo dobre rezultaty [3, 14].

Wpływ ruksolitynibu na intensywność objawów klinicznych PMF oceniany w trakcie leczenia według skali TSS (*Total Symptom Score*) był drugorzędowym celem w badaniu COMFORT I [27]. Była to suma oceny intensywności sześciu objawów klinicznych (poty nocne, świąd skóry, dyskomfort w jamie brzusznej, bólesność w rzucie śledziony, wczesne uczucie sytości, bóle mięśni lub kości), ocenianej w skali od 0 (objaw nieobecny) do 10 (intensywność niewyobrażalnie duża). W odróżnieniu od grupy chorych otrzymujących placebo, u których w trakcie badania (po 24 tygodniach) doszło do wzrostu wartości TSS (średnio o ok. 42%) odzwierciedlającego nasilenie ocenianych objawów, u pacjentów leczonych ruksolitynibem odnotowano istotną poprawę (średnio o ok. 46%) i zmniejszenie TSS (45,9% w grupie leczonej ruksolitynibem v. 5,3% w grupie przyjmującej placebo). Różnice były istotne statystycznie we wszystkich grupach chorych z różnie nasilonymi objawami ogólnymi w chwili rozpoczęcia leczenia. Analiza jakości życia oceniana za pomocą ankiety *EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL* wykazała istotną i stałą poprawę u chorych leczonych ruksolitynibem utrzymującą się po 24, 48, 72 i 96 tygodniach badania [21, 28].

Znaczną poprawę jakości życia chorych leczonych ruksolitynibem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi BAT odnotowano także w toku badania COPMFORT II. Podczas analizy po 48 tygodniach leczenia u pacjentów przyjmujących ruksolitynib stwierdzono znaczną poprawę i zmniejszenie intensywności objawów ogólnych, takich jak: utrata apetytu, duszność, zmęczenie, bezsenność, dolegliwości bólowe. U pacjentów otrzymujących BAT odnotowano nasilenie opisanych objawów [29]. Zmniejszenie intensywności objawów ogólnych korelowało ze znaczną redukcją stężeń cytokin prozapalnych, takich jak interleukina 1 i 6, czynnik martwicy nowotworów alfa ($TNF\alpha$, *tumor necrosis factor alpha*) i pochodzącego z makrofagów białka zapalenia 1 beta ($MIP-1\beta$, *macrophage inflammatory protein-1 beta*) [3].

W badaniu klinicznym z zastosowaniem inhibitora SAR302503 odpowiedź w zakresie objawów ogólnych definiowano jako poprawę o 2 stopnie nasilenia lub całkowite ustąpienie objawu. Zmniejszenie intensywności objawów ogólnych obserwowano we wszystkich grupach dawkowania SAR302503, a największą skuteczność lek ten wykazał w zakresie redukcji wzmożonej nocnej potliwości (odpowiedź u 14 spośród 15 pacjentów; 93%), świądu skóry (odpowiedź u 10 spośród 14; 71% pacjentów), uczucia wczesnej sytości (odpowiedź u 10 spośród 18; 56% chorych) i dolegliwości bólowych jamy brzusznej (odpowiedź u 10 spośród 18; 56%). Stwierdzono także, że pod wpływem SAR302503 doszło do istotnych zmian regulacji ekspresji 22 spośród 97 zaangażowanych w powstawanie objawów ogólnych genów cytokinowych [26]. Całkowite ustąpienie lub znaczne zmniejszenie nasilenia objawów ogólnych (m.in. bólów kości, nocnych potów, świądu skóry) po 6 miesiącach terapii w porównaniu ze stanem w chwili rozpoczęcia leczenia odnotowano także u większości chorych przyjmujących inhibitor CYT378. Poprawa następowała zwykle w pierwszym miesiącu leczenia [23].

Włóknienie szpiku

Klonalna proliferacja komórki macierzystej prowadzi do powstania nieprawidłowej populacji komórek, które wydzielają w szpiku wiele czynników wzrostu i cytokin, co doprowadza do zmian w podścielisku i włóknienia oraz powstawania ognisk hematopoezy pozaszpikowej [30]. Zahamowanie włóknienia szpiku jest jednym z najważniejszych celów leczenia chorych na PMF. Pierwszej analizie wpływu ruksolitynibu na stopień włóknienia szpiku dokonano u chorych leczonych w ramach badań I i II fazy tego leku. Ocenę każdego trepanobiopatu

szpiku po 24 i 48 miesiącach leczenia ruksolitynibem lub BAT (obejmującego HU u 47%, $IFN\alpha$ u 7%, różne leczenie sekwencyjne u 25% i nieaktywne leczenie wspomagające u 21% chorych) przeprowadzało dwóch niezależnych histopatologów, którzy nie mieli dostępu do danych klinicznych. Ich ocenę weryfikował trzeci ekspert. Ocenę włóknienia w porównaniu ze stanem początkowym wyrażano jako poprawę, pogorszenie lub stabilizację. Analizie poddano trepanobiopaty pobrane w chwili rozpoczęcia badania, 68 preparatów po 24 i 18 po 48 miesiącach leczenia ruksolitynibem i porównano je z preparatami pobranymi od chorych otrzymujących BAT — 97 trepanobiopatów po 24 i 67 po 48 miesiącach leczenia. W chwili rozpoczęcia leczenia 2. i 3. stopień włóknienia według WHO stwierdzono u 79% chorych, zaś u ponad połowy wszystkich pacjentów w tej grupie wykryto cechy osteosklerozy. W ocenie włóknienia po 24 i 48 miesiącach leczenia ruksolitynibem stabilizację lub poprawę stwierdzono u 77% chorych (odpowiednio u 53% i 24%), a pogorszenie — u 23% pacjentów. Wśród chorych otrzymujących BAT progresję włóknienia odnotowano u 76%. Powyższa analiza wykazuje, że długotrwałe leczenie ruksolitynibem może znacząco opóźnić proces włóknienia szpiku [31].

Czas przeżycia chorych

Średnie przeżycie chorych na PMF ocenia się na 5–7 lat. Mimo wielu prób stosowania różnych terapii farmakologicznych w ciągu ostatnich 20 lat nie udało się uzyskać wydłużenia średniego przeżycia w przebiegu tego schorzenia [32–45]. Wpływ ruksolitynibu na przeżycie całkowite (OS, *overall survival*) można ocenić na podstawie danych z czterech badań klinicznych. W pierwszym z nich porównano wyniki terapii ruksolitynibem 107 chorych na PMF, zaliczanych do grup pośredniego-2 lub wysokiego ryzyka według IPSS, leczonych w ramach badania I i II fazy (INCB42418-251) w MDACC (*MD Anderson Cancer Center*). Wyniki porównano z dobraną historyczną grupą kontrolną ($n = 310$ pacjentów) osób leczonych w trzech instytucjach. Przeżycie całkowite chorych przyjmujących ruksolitynib było istotnie statystycznie lepsze niż w dobranej pod względem IPSS historycznej grupie kontrolnej. Odsetki przeżycia 1-, 2- i 3-letniego chorych obciążonych wysokim ryzykiem według IPSS wynosiły 95%, 83% i 63% w grupie leczonych ruksolitynibem i, odpowiednio, 81%, 58% i 35% w historycznej grupie kontrolnej. W grupie chorych cechujących się ryzykiem pośrednim obserwowano podobny trend, choć różnice nie uzyskały istotności statystycznej. Dodatkowa analiza dowiodła, że największy wpływ

na osiągnięcie długiego przeżycia miał stopień zmniejszenia wielkości śledzony podczas leczenia ruksolitynibem. Wykazano istotne statystycznie różnice uzyskiwanych OS wśród chorych z ponad 50-procentową i mniejszą niż 25-procentową redukcją wielkości śledzony. Parametrami pozostającymi bez wpływu na OS były płeć, liczba krwinek białych, niedokrwistość i zaburzenia cytogenetyczne. Odsetek przypadków transformacji białaczkowej był porównywalny w obu badanych grupach [46].

W innym, niezależnym badaniu prowadzonym w *Mayo Clinic* porównywano wyniki leczenia ruksolitynibem 51 chorych z historycznymi wynikami leczenia konwencjonalnego u 410 pacjentów tej instytucji. Przeżycia całkowite w obu badanych grupach (także po dobraniu pod względem DIPSS) były porównywalne [47]. Przyczyny wystąpienia różnicy w rezultatach badań prowadzonych w wyżej wymienionych ośrodkach klinicznych za pomocą tej samej metodologii nie są jasne. Obrazuje to trudności interpretacyjne oraz sugeruje dużą ostrożność w formułowaniu wniosków na podstawie analizy danych pochodzących z pojedynczych ośrodków, w których codzienna praktyka kliniczna może się istotnie różnić [48]. Analiza OS była drugorzędowym celem w badaniu COMFORT I, w którym wyniki przedstawiano zgodnie z metodą pierwotnej intencji leczniczej (*intent to treat*). Po średnim okresie 102 tygodni obserwacji odnotowano 27 zgonów wśród chorych leczonych ruksolitynibem i 41 w grupie otrzymujących placebo, co odzwierciedla stałą tendencję do dłuższego OS chorych leczonych ruksolitynibem (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] = 0,58; 95% CI: 0,36, 0,95; $p = 0,028$). Różnice były istotne statystycznie we wszystkich grupach chorych na PMF, niezależnie od początkowego ryzyka według IPSS, stężenia hemoglobiny i początkowej dawki leku [21].

W badaniu COMFORT II przeżycie było zdefiniowanym drugorzędowym punktem końcowym analizy po 48 tygodniach leczenia ruksolitynibem lub BAT. Analiza danych przeprowadzona w tym punkcie czasowym wykazała nieco większy odsetek progresji PMF wśród chorych leczonych ruksolitynibem (30%) niż BAT (26%), natomiast przeżycia wolne od białaczki i OS, analizowane po 48, a także po 61 tygodniach, nie różniły się istotnie. Przyczyną braku możliwości wykazania różnic istotnych statystycznie była przyjęta konstrukcja badania: randomizacja 2:1 na korzyść ruksolitynibu, możliwość zmiany grupy badanej (*cross-over*) z otrzymującej BAT na leczoną ruksolitynibem i przyjęta metodologia badania na zasadzie *intent to treat*. Konsekwencją okazała się zbyt mała liczba

pacjentów, którzy pozostali w grupie otrzymujących BAT. Dopiero analiza przeżycia dokonana w fazie rozszerzenia tego badania ujawniła, że po średnim czasie obserwacji wynoszącym 112 tygodni odnotowano istotnie mniejszy odsetek zgonów wśród chorych leczonych ruksolitynibem (14% v. 22%) i dłuższe przeżycie niż wśród pacjentów otrzymujących placebo (HR = 0,52; 95% CI, 0,27–1,00) [22]. Mimo że w przebiegu badania COMFORT I nie udało się zidentyfikować czynników mogących korzystnie wpływać na przedłużenie przeżycia chorych leczonych ruksolitynibem, wskazuje się na kilka mechanizmów o potencjalnym znaczeniu. Należą do nich: zmniejszenie nasilenia objawów ogólnych, co poprawia stan ogólny chorych, obniżenie ryzyka transformacji białaczkowej dzięki redukcji wydzielania cytokin przyczyniających się do progresji choroby, zmniejszenie częstości występowania zagrażających życiu epizodów zakrzepicy oraz supresja bardziej agresywnych klonów komórek PMF znajdujących się w śledzionie poprzez redukcję jej wielkości [48].

Mimo wykazania dłuższego OS chorych leczonych ruksolitynibem w ramach badań COMFORT I i COMFORT II wydaje się, że przedwczesne byłoby uznanie intencji wydłużenia przeżycia za powód rozpoczęcia terapii tym lekiem u poszczególnych chorych na PMF. Wiąże się to między innymi ze złożonymi przyczynami niepowodzenia leczenia tej choroby. Do głównych przyczyn zgonów w przebiegu PMF należą: transformacja do ostrej białaczki (~31%), progresja choroby (~18%), zakrzepica i powikłania sercowo-naczyniowe (~13%), infekcje (~11%), krwawienia (~5%), nadciśnienie wrotne (~4%) i wtórne nowotwory (~4%) [16]. Dostępne obecnie dane nie wskazują jeszcze, by ruksolitynib był w stanie obniżyć ryzyko transformacji białaczkowej, powikłań zakrzepowych lub powstawania wtórnych nowotworów u chorych na PMF. W związku z jego działaniem mielosupresyjnym trudno oczekiwać, że ruksolitynib zmniejszy ryzyko powikłań infekcyjnych. Można natomiast z dużym prawdopodobieństwem przypuszczać, że redukcja wymiarów śledziony może zmniejszyć nadciśnienie wrotne i ograniczyć ryzyko związanych z nim powikłań (krwawienia, zakrzepica), a przez to — wydłużyć przeżycie. Badania, w których ujawniono, że zwiększenie masy ciała w trakcie leczenia ruksolitynibem ponad średnią wiąże się z istotnie dłuższym OS, sugerują, że zmniejszenie syntezy cytokin prozapalnych, ustępowanie kacheksji i poprawa stanu ogólnego mogą odzwierciedlać modyfikację przebiegu choroby przez ten lek i stanowić czynniki poprawiające przeżycie [48]. Wciąż jednak

istnieje potrzeba potwierdzenia obserwowanego wydłużenia przeżycia w dobrze zaplanowanych badaniach III fazy, w których analiza przeżycia będzie celem pierwszorzędowym.

Podsumowanie

Wdrożenie inhibitorów kinazy JAK2 zapoczątkowało nową erę leczenia ukierunkowanego MPN Ph(–). Leki te wywierają swoje działanie niezależnie od obecności mutacji genu *JAK2*. U chorych z obecną mutacją mają one jednak ograniczoną skuteczność w zmniejszaniu liczby komórek zawierających zmutowane allele oraz w ograniczaniu włóknienia szpiku. Z tych powodów obecnie uważa się, że możliwość istotnej modyfikacji przebiegu PMF przez te leki wydaje się niewielka, choć niedawno opublikowane dane wskazują, że istotna poprawa stanu ogólnego, osiągana w toku leczenia inhibitorami JAK2, może skutkować określonym wydłużeniem czasu przeżycia.

Zarejestrowanie ruksolitynibu — pierwszego inhibitora JAK2 — doprowadziło do umieszczenia go w aktualnych algorytmach postępowania terapeutycznego u chorych na PMF, w których odgrywa główną rolę w redukcji wielkości śledziony i uciążliwych objawów ogólnych. Zgromadzona obecnie wiedza pozwala na sformułowanie rekomendacji dotyczących stosowania ruksolitynibu w leczeniu chorych z objawowym powiększeniem śledziony i/lub z objawami ogólnymi w przebiegu PMF [10]. Uważa się, że czynnikami uniemożliwiającymi podjęcie leczenia ruksolitynibem są znaczna niedokrwistość i głęboka małopłytkowość.

Jest wiele pytań pozostających nadal bez odpowiedzi. Jedno z nich brzmi: czy wcześniejsze zastosowanie inhibitorów JAK2 w przebiegu PMF może poprawić rokowanie i wydłużyć przeżycie w tej chorobie? Trudno ocenić, czy odroczenie wykonania allo-HSCT i wcześniejsze podjęcie próby leczenia inhibitorem JAK2 jest uzasadnione (jak dotąd nie ma dowodów, aby leki te zapobiegały transformacji białaczkowej). Interesujące jest, czy inhibitory testowane obecnie w badaniach I i II fazy okażą się jeszcze bardziej skuteczne niż ruksolitynib i czy leczenie skojarzone inhibitorami JAK2 z innymi lekami stosowanymi dotąd w leczeniu PMF, takimi jak: danazol, leki immunomodulujące, czynniki stymulujące erytropozę, lub też z nowymi testowanymi w badaniach klinicznych (inhibitory białek *Hedgehog* [LDE225], inhibitory syntezy kolagenu [GS-6624] lub leki modyfikujące chromatynę [azacytydyna, panobinostat]) będzie oferowało większe korzyści i wydłużenie czasu

przeżycia. Odpowiedzi na te pytania mogą się pojawić w toku nowych badań klinicznych, których cele powinny obejmować nie tylko ograniczenie wielkości śledziony i zmniejszenie objawów ogólnych, ale także czas przeżycia, ocenę histologiczną szpiku, możliwość eliminacji markerów cytogenetycznych choroby i ocenę głębokości odpowiedzi molekularnej na leczenie.

Piśmiennictwo

1. Vannucchi A.M., Guglielmelli P., Tefferi A. Advances in understanding and management of myeloproliferative neoplasms. *CA. Cancer J. Clin.* 2009; 59: 171–191.
2. Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1255–1265.
3. Verstovsek S., Kantarjian H., Mesa R.A. i wsp. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1117–1127.
4. Verstovsek S., Santos F.P. JAK2 inhibitors: what's the true therapeutic potential? *Blood Rev.* 2011; 25: 53–63.
5. Pardanani A., Gotlib J.R., Jamieson C. i wsp. Safety and efficacy of TG101348, a selective JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 789–796.
6. Deeg H.J., Gooley T.A., Flowers M.E. i wsp. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Blood* 2003; 102: 3912–3918.
7. Daly A., Song K., Nevill T. i wsp. Stem cell transplantation for myelofibrosis: a report from two Canadian centers. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 32: 35–40.
8. Levine R.L., Wadleigh M., Cools J. i wsp. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* 2005; 7: 387–397.
9. Kralovics R., Passamonti F., Buser A.S. i wsp. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1779–1790.
10. Cervantes F., Trillos A.M. Myelofibrosis: an update on current pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin. Pharmacother.* 2013; 14: 874–884.
11. Tefferi A., Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 573–582.
12. Levine R.L., Pardanani A., Tefferi A. i wsp. Role of JAK2 in the pathogenesis and therapy of myeloproliferative disorders. *Nat. Rev. Cancer* 2007; 7: 673–683.
13. Pardanani A., Hood J., Lasho T. i wsp. TG101209, a small molecule JAK2-selective kinase inhibitor, potently inhibits myeloproliferative disorder-associated JAK2V617F and MPLW515L/K mutations. *Leukemia* 2007; 21: 1658–1668.
14. Barbui T., Barosi G., Birgegard G. i wsp. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 761–770.
15. Barosi G. Emerging targeted therapies in myelofibrosis. *Expert Rev. Hematol.* 2012; 5: 313–324.
16. Cervantes F., Dupriez B., Pereira A. i wsp. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009; 113: 2895–2901.

17. Gangat N., Caramazza D., Vaidya R. i wsp. DIPSS-plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count and transfusion status. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 392–397.
18. Huang J., Tefferi A. Erythropoiesis stimulating agents have limited therapeutic activity in transfusion-dependent patients with primary myelofibrosis regardless of serum erythropoietin level. *Eur. J. Haematol.* 2009; 83: 154–155.
19. Talpaz M., Jamieson C., Gabrail N.Y. i wsp. A phase II randomized dose-ranging study of the JAK2-selective inhibitor SAR302503 in patients with intermediate-2 or high-risk primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia vera (PV) PMF, or post-essential thrombocythemia (ET) PMF. *Blood* 2012; 120: streszczenie 2837.
20. Mc Mullin M.F., Harrison C.N., Niederwieser D. i wsp. The use of erythropoietic-stimulating agents (ESAs) with ruxolitinib in patients with primary myelofibrosis (PPMF), post-polycythemia vera myelofibrosis (PPV-PMF), and post-essential thrombocythemia myelofibrosis (PET-PMF). *Blood* 2012; 120: streszczenie 2838.
21. Verstovsek S., Mesa R., Gotlib J. i wsp. Long-term outcome of ruxolitinib treatment in patients with myelofibrosis: durable reductions in spleen volume, improvements in quality of life, and overall survival advantage in COPMFORT-I. *Blood* 2012; 120: streszczenie 800.
22. Cervantes F., Kiladjan J.J., Niederwieser D. i wsp. Long-term safety, efficacy, and survival findings from CoPMFort-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy (BAT) for the treatment of myelofibrosis (PMF). *Blood* 2012; 120: streszczenie 634.
23. Pardanani A., Gotlib J., Gupta V. i wsp. Phase I/II study of CYT387, a JAK1/JAK2 inhibitor for the treatment of myelofibrosis. *Blood* 2012; 120: streszczenie 178.
24. Martinez-Trillos A., Gaya A., Maffioli M. i wsp. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. *Ann. Hematol.* 2010; 89: 1233–1237.
25. Vannucchi A., Cervantes F., Niederwieser D. i wsp. Long-term outcomes from a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy (BAT) for the treatment of myelofibrosis (PMF): a 3-year update of COMFORT-II. *EHA 2013: streszczenie 1111.*
26. Talpaz M., Jamieson C., Gabrail N.Y. i wsp. Updated results from a randomized phase 2 dose-ranging study of the Jak2-selective inhibitor Sar302503 in patients with intermediate-2 or high-risk myelofibrosis (PMF). *EHA 2013: streszczenie 1113.*
27. Mesa R.A., Gotlib J., Kantarjian H.M. i wsp. Clinical benefits of ruxolitinib therapy in myelofibrosis patients with varying degrees of splenomegaly and symptoms. *Blood* 2012; 120: streszczenie 1727.
28. Verstovsek S., Mesa R.A., Gotlib J. i wsp. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 799–807.
29. Harrison C., Kiladjan J.J., Al-Ali H.K. i wsp. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 787–798.
30. Barosi G. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: diagnostic definition and prognostic classification for clinical studies and treatment guidelines. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 2954–2970.
31. Kvasnicka H.M., Thiele J., Bueso-Ramos C.E. i wsp. Long-term intervention effects on bone marrow morphology in myelofibrosis: patients treated with ruxolitinib and best available therapy. *EHA 2013: streszczenie 591.*
32. Mesa R.A., Steensma D.P., Pardanani A. i wsp. A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2003; 101: 2534–2541.
33. Tefferi A., Cortes J., Verstovsek S. i wsp. Lenalidomide therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2006; 108: 1158–1164.
34. Mesa R., Yao X., Cripe L.D. i wsp. Lenalidomide and prednisone for primary and post polycythemia vera/essential thrombocythemia myelofibrosis (PMF): an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) phase II trial. *Blood* 2008; 112: abstrakt 1753.
35. Marchetti M., Barosi G., Balestri F. i wsp. Low-dose thalidomide ameliorates cytopenias and splenomegaly in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 424–431.
36. Hasselbalch H.C., Clausen N.T., Jensen B.A. Successful treatment of anemia in idiopathic myelofibrosis with recombinant human erythropoietin. *Am. J. Hematol.* 2002; 70: 92–99.
37. Cervantes F., Alvarez-Larran A., Hernandez-Boluda J.C. i wsp. Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of the literature. *Br. J. Haematol.* 2004; 127: 399–403.
38. Cervantes F., Alvarez-Larran A., Domingo A., Arellano-Rodrigo E., Montserrat E. Efficacy and tolerability of danazol as a treatment for the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: long-term results in 30 patients. *Br. J. Haematol.* 2005; 129: 771–775.
39. Barosi G., Elliott M., Canepa L. i wsp. Thalidomide in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a pooled-analysis of individual patient data from five studies. *Leuk. Lymph.* 2002; 43: 2301–2307.
40. Mesa R.A., Tefferi A., Elliott M.A. i wsp. A phase II trial of pifendone (5-methyl-1-phenyl-2-[1H]-pyridone), a novel anti-fibrosing agent, in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br. J. Haematol.* 2001; 114: 111–113.
41. Begna K.H., Pardanani A., Mesa R. i wsp. Long-term outcome of pomalidomide therapy in myelofibrosis. *Am. J. Hematol.* 2012; 87: 66–68.
42. Tefferi A., Verstovsek S., Barosi G. i wsp. Pomalidomide is active in the treatment of anemia associated with myelofibrosis. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 4563–4569.
43. Mesa R.A., Pardanani A.D., Hussein K. i wsp. Phase 1/2 study of pomalidomide in myelofibrosis. *Am. J. Hematol.* 2010; 85: 129–130.
44. Petti M.C., Latagliata R., Spadea T. i wsp. Melphalan treatment in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br. J. Haematol.* 2002; 116: 576–581.
45. Lofvenberg E., Wahlin A. Management of polycythemia vera, essential thrombocythemia and myelofibrosis with hydroxyurea. *Eur. J. Haematol.* 1988; 41: 375–381.
46. Mesa R.A., Verstovsek S., Gupta V. i wsp. Improvement in weight and total cholesterol and their association with survival in ruxolitinib-treated patients with myelofibrosis from COPMFORT-I. *Blood* 2012; 120: abstrakt 1733.
47. Tefferi A., Litzow M.R., Pardanani A. Long-term outcome of treatment with ruxolitinib in myelofibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1455–1457.
48. Mascarenhas J., Hoffman R. A comprehensive review and analysis of the effect of ruxolitinib therapy on the survival of patients with myelofibrosis. *Blood* 2013; 121: abstrakt 1182.